

3-アルコキシ-
と下記一般式(Ⅲ)
の存在下に反応
式(Ⅰ)で表さ
-1H-ピラゾ-

が常圧で100
置換基を表し、

OK

40

COPY

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-13072

⑤ Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和64年(1989)1月17日
C 07 D 231/52		6529-4C	
// C 07 D 403/12	2 0 9	6761-4C	
487/04	1 3 9	7430-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

⑭ 発明の名称 3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の製造方法

⑮ 特 願 昭62-169067

⑯ 出 願 昭62(1987)7月7日

⑰ 発 明 者	佐 藤 忠 久	神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内
⑱ 発 明 者	水 川 裕 樹	神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内
⑲ 発 明 者	川 岸 俊 雄	神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社内
⑳ 出 願 人	富士写真フィルム株式会社	神奈川県南足柄市中沼210番地
㉑ 代 理 人	弁理士 鈴江 武彦	外3名

明 細 書

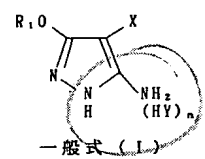
1. 発明の名称

3-アルコキシ-5-アミノ-1H-
ピラゾール類の製造方法

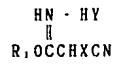
2. 特許請求の範囲

- マロノジニトリル類を出発原料とするアルコーリシス反応を行うことを特徴とする3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類(Ⅰ)の製造方法。
- マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(Ⅱ)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む特許請求の範囲第1項記載の製造方法。
- マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(Ⅱ)とし、これとヒドラジド類(Ⅲ)とを反応させ引き続き塩基で処理する工程を含む特許請求の範囲第1項記載の製造方法。
- マロノジニトリル類をオルトシアノ酢酸エステル(Ⅳ)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む特許請求の範囲第1項記載

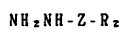
の製造方法。



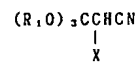
一般式(Ⅰ)



一般式(Ⅱ)



一般式(Ⅲ)



一般式(Ⅳ)

R₁ はアルキル基を、X は水素原子または置換基を表わし、Y は酸根を表わす。Z は -C(=O)- 基又は -S(=O)₂- 基を表わし、R₂ はアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルアミノ基、又はアニリノ基を表わす。
n は 0 または 2 以下の正数である。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

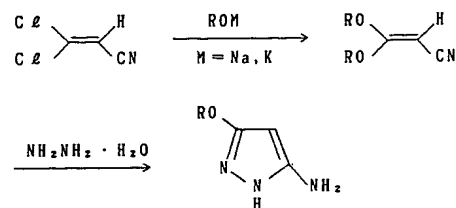
本発明は、ハロゲン化銀カラー写真用カプラーなどに有用な 6-アルコキシ-1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾール類の合成中間体であり、かつ医薬品の合成原料としても重要な 3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の製造方法に関する。

(従来技術)

特開昭59-171956号において1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾール類がハロゲン化銀カラー写真において新規でかつ色相の優れたマゼンタカプラーとなることが報告されている。その合成法の1つとして特開昭60-197688号が開示されており、この方法により6-アルコキシ-1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾールを合成するためには、3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾールも出発原料として使用しうることが理解される。しかしながら、このピラゾールの合成報告例は極めて少なく文献既知の方

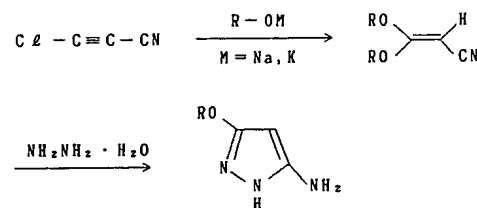
法としては次の2つがあるのみであった。

① 特公昭45-22328号



② 武田研究所報 (J. Takeda Res. Lab.)

30巻 475頁 (1971年)



これらの方法では出発原料であるβ, β-ジクロロアクリロニトリルおよびクロロシアノアセチ

レンの入手が難しく工業的大量合成には適さない。すなわち、β, β-ジクロロアクリロニトリルは、ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. chem.) 35巻, 828頁 (1970年) に記載されている非常に高温 (900℃) を必要とする熱反応またはテトラヘドロン (Tetrahedron), 23巻, 1145頁 (1965年) に記載されたシアニ化水素 (青酸ガス) を使用する反応により合成しなければならない。また、クロロシアノアセチレンは、ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. chem.) 35巻, 675頁 (1970年) に記載された非常に高温 (900℃) を必要とする熱反応により合成しなければならない。大量に合成するのは容易ではない。

(発明の解決すべき問題点)

6-アルコキシ-1H-ピラゾロ(1,5-b)-1,2,4-トリアゾールを写真用カプラー等を使用するために不可欠な低コスト化を達成するには、入手容易な原料から簡便に3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾールを合成する方法の開発

が望まれた。

(問題を解決するための手段)

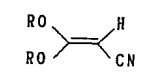
本発明者らは以上の合成法の難点を克服する為に鋭意研究を重ねた結果、容易に入手可能なマロノジニトリルを出発原料としシアノイミド酸エステルまたは、オルトシアノ酢酸エステルを中間体として経過することにより、簡便に3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類の合成が可能であることを見出すに至った。

すなわち、本発明は、下記一般式(I)で表わされる3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類を製造するにあたり、

(1) マロノジニトリル類を出発原料とするアルコーリシス反応を行うことを特徴とする3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類(I)の製造方法。

(2) マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(II)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む上記(1)記載の製造方法(以下方法①という)。

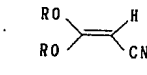
った。



12

Lab.)

71年)



2

β-ジク
アノアセチ

克服する為
可能なマロ
ミド酸エス
ルを中間体
アルコキ
の合成が可

I)で表わ
1H-ピラ

とするアル
る3-アル
ル類(I)

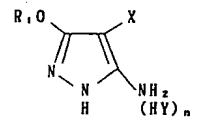
セトイミド
ジンの酸塩
の製造方法

(3) マロノジニトリル類をシアノアセトイミド酸エステル(II)とし、これとヒドラジド類(III)とを反応させ引き続き塩基で処理する工程を含む上記(I)記載の製造方法(以下方法②という)、

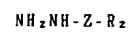
4) マロノジニトリル類をオルトシアノ酢酸エステル(IV)とし、これとヒドラジンの酸塩とを反応させる工程を含む上記(I)記載の製造方法(以下方法③という)、

を提供するものである。

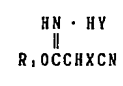
「アルコリス反応」とは、本出願では、アルコール付加および/またはアルコリス反応を総称した意味を表わす。



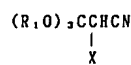
一般式(I)



一般式(III)



一般式(II)



一般式(IV)

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロペンチル、メトキシエチル、エトキシエチル、t-ブトキシエチル、フェノキシエチル、メタンスルホニルエチル、2-ヒドロキシエチル、(3-ベンタデシルフェノキシ)プロピル、4,4,4-トリフルオロプロピル、3-(2,4-ジ-tert-アミルフェノキシ)プロピルを表わす。

R2は、好ましくは、炭素数1~20の、置換又は無置換の、アルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルアミノ基、又はアニリノ基である。R2は、例えば、メチル、エチル、プロピル等のアルキル基；例えば、フェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、1-ナフチルのアリール基；例えば、メトキシ、エトキシのアルコキシ基；例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等のアルキルアミノ基；例えば、フェニルアミノ、2-クロロアニリノのアニリノ基を表わすが、

R1はアルキル基を、Xは水素又は置換基を表わし、Yは酸根を表わす。Zは-C(=O)-基又は-S(=O)2-基を表わし、R2はアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、又はアルキルアミノ基、アニリノ基を表わす。
nは0または2以下の正数である。

本発明において前記一般式(I)、(II)、(IV)で表わされる化合物中のR1、XとY、および一般式(III)で表わされる化合物中のR2について次に詳しく述べる。

R1で表わされるアルキル基は炭素数1~16の直鎖又は分岐鎖の、置換又は無置換のアルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基で、これらは酸素原子、窒素原子、イオウ原子で連結する置換基、又はヒドロキシ、シアノ、ニトロ、又はフッ素原子、クロル原子などのハロゲン原子で置換していてもよい。更に詳しくは、R1は例えば、

好ましくはZが-C(=O)-の場合はメチル、フェニル、メトキシ、ジメチルアミノであり、Zが-S(=O)2-の場合はメチル、フェニル、4-メチルフェニルである。

Xは水素原子、ハロゲン原子、又はH、C、O、N、S、ハロゲン原子よりなり、炭素数1~35の有機置換基が好ましい。有機置換基としては炭素数1~25の、アルキル、アリール、ヘテロ環基、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロ環オキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アニリノ、シアノ、ニトロ、アリールアゾ、アルキルアゾの置換基を表す。ここで、ヘテロ環基は、O、N、Sを含む5又は6員環が好ましい。更に詳しくは、Xは水素原子、ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子)、アルキル基(例えば、メチル、エチル、1-ブチル)、アリール基(例えばフェニル)、ヘテロ環基(例えば、4-ピリジ

ル、1-ピラゾリル、1-ピペリジノ)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ)、アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、p-クレジル、p-メトキシフェニル)、ヘテロ環オキシ基、アルキルチオ基(例えば、ブチルチオ、オクチルチオ)、アリールチオ基(例えば4-ドデシルオキシフェニルチオ)、2-ブトキシ-5-tert-オクチルフェニルチオ)、アミノ基(例えばN、N-ジブチルアミノ)、アニリノ基(例えばN-メチルアニリノ基)、シアノ基、ニトロ基、アリールアゾ基(例えばフェニルアゾ、p-メトキシフェニルアゾ、p-メチルフェニルアゾ)、アルキルアゾ基(例えばメチルアゾ、エチルアゾ、ドデシルアゾ)を表わすが、好ましくはXは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~20の、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アリールアゾ基を表わし、より好ましくは水素原子である。

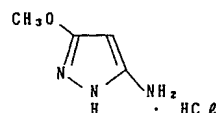
Yは無機、又は有機の酸根を表わす。無機酸根としては、塩酸根、硫酸根、硝酸根等であり、有

機酸根としては例えば酢酸根、トリフルオロ酢酸根、メタンスルホン酸根、トリフルオロメタンスルホン酸根、ベンゼンスルホン酸根、p-トルエンスルホン酸根等であり、好ましくは塩酸根、メタンスルホン酸根である。

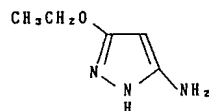
nは、0又は2以下の正数である。nは好ましくは0又は1である。

次に本発明の方法により合成できる一般式(1)で表わされる3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾールの具体例を示すが、これらに限定されるものではない。

(1)

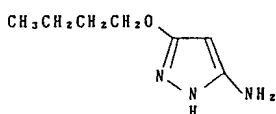


(2)

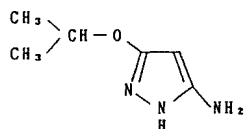


1 1

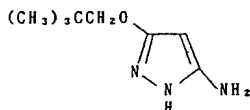
(3)



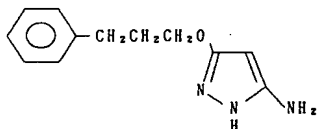
(4)



(5)



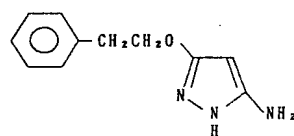
(6)



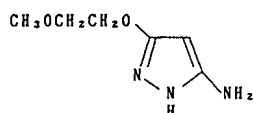
1 3

1 2

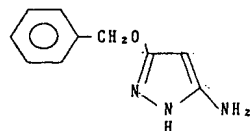
(7)



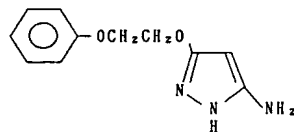
(8)



(9)



(10)



1 4

64-13072 (4)

フルオロ酢酸

トロメタンス

p-トルエ

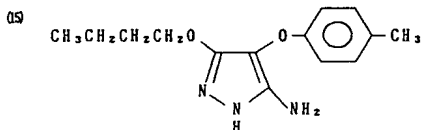
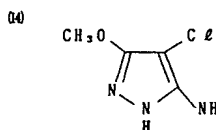
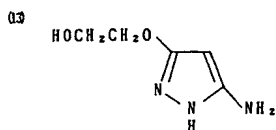
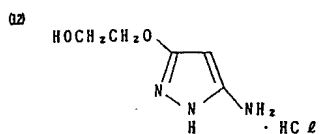
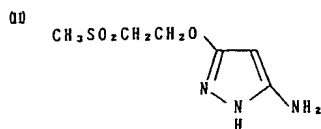
塩酸根、メ

n は好ましく

一般式 (1)

ミノ-1H

らに限定さ



1 5

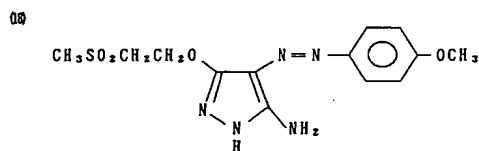
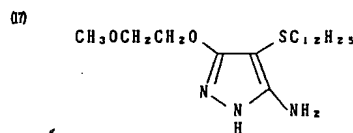
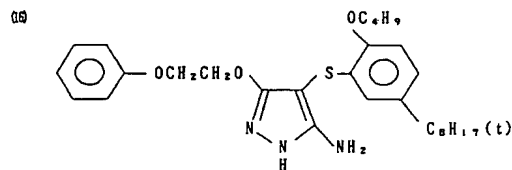
本発明の第一段階のアルコール付加及びアルコールシス反応は後述するように公知の方法に従い実施できる。シアノアセトイミド酸エステルはマロジニトリル類に酸性溶媒下アルコールを付加反応させることによって得られる。通常、エーテル、ジオキサン、クロロホルム及び酢酸エチルなどの溶媒にマロジニトリル類と1当量のアルコールを溶解し、 -5°C から 5°C の間で1当量の塩酸ガスを吹き込むか、又はその他の酸を1当量加えた後、徐々に室温に戻し約1晩放置することにより、シアノアセトイミド酸エステルが結晶として得られる。

オルトシアノ酢酸エステルは、上記の方法で得られたシアノアセトイミド酸エステルを2当量のアルコールと共にエーテルなどの溶媒中で加熱還流し、アルコールシス反応を行うことによって得られる。通常、室温から 40°C の範囲で反応は行われる。

方法①による合成

方法①の合成法を反応スキームで表わすと次の

1 7

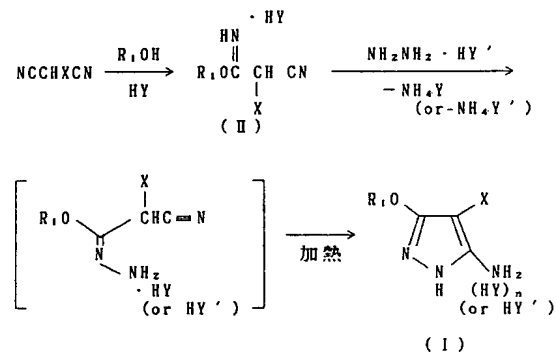


なお、本発明の方法は、収率の点のみに注目すれば、 R_1OH の沸点が 100°C で未満のアルコールを用いる場合に特に適した方法である。

次に本発明の実施態様について詳しく説明する。

1 6

ようになる。

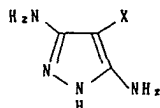


マロニトリルからシアノアセトイミド酸エステル (II) はジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 71巻40頁 (1949年) に報告された方法を応用することにより合成することができる。使用されるヒドラジンは酸塩であるが、酸 (HY') としては一般に、塩酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸が効果的であり、硫酸塩は有機溶媒への溶解度が低いためあまり用いられない。ヒ

1 8

ドラジンの酸塩の使用量は0.8～1.5当量であり好ましくは0.9～1.2当量である。

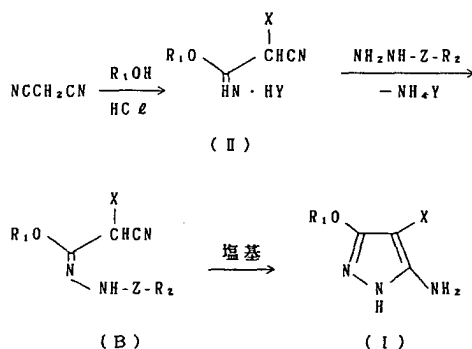
反応溶媒は、通常R₁OHなるアルコールを用いるがR₁OHが、溶媒として不適当な場合は、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、*tert*-ブタノール、スルホラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの溶媒を使うこともできる。しかし、その場合は一般に収率は低下し副生成物として



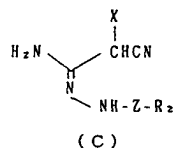
の生成が

増加する。またR₁OHと異なる(Ⅱ)が可溶なアルコール(*tert*-ブタノールを除く)を溶媒として使用した場合(Ⅱ)のR₁O-基は溶媒のアルコールと極めてすみやかに交換し、溶媒由来のアルコキシ基を3位に有する(Ⅰ)が主生成物として得られるので注意を要する。しかし、この方法を利用して同一の(Ⅱ)から種々の(Ⅰ)を溶媒を変えただけで合成することができるというメリットが

19



ヒドラジド類との反応生成物(B)は単離可能であるが、通常単離せず次の反応に用いることができる。(B)合成の際の主な副生成物は



であるが、その比率は

R₁の種類、使用する溶媒の種類、反応温度、更にヒドラジドの種類に依存する。ヒドラジドの使

ある(実施例6)。

反応温度は(Ⅱ)にヒドラジンの酸塩を加える際は0℃から室温の範囲で行ない、しばらく攪拌後、溶媒の沸点が100℃以下の場合は、加熱還流し、沸点が100℃以上の場合は約100℃に加熱する。

加熱反応時間は1時間から6時間の間であり好ましくは2時間から5時間である。

単離の方法としてはHYとHY'が同一の場合は(Ⅰ)をその塩として単離することが可能であるが、異なる場合は通常フリーにして(Ⅰ)を単離する。単離の方法として一般に再結晶法が有効であるが、結晶化しない場合は、カラムクロマトグラフィー等により精製する。

方法②による合成

方法②の合成を反応スキームで表わすと次のようになる。

20

用量は0.8～1.3当量であり好ましくは0.9～1.1当量である。

溶媒は通常R₁OHなるアルコールが使用されるがR₁OHが溶媒として不適当な場合には、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、スルホラン、酢酸などの溶媒を使用することができる。しかしその場合は(C)の生成が増加する傾向がある。またR₁OHと異なる(Ⅱ)が可溶なアルコールを使用する場合方法①の場合と同様の結果を示す。

使用する塩基はナトリウムメトキシド、カリウム*tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウムなどの水素化金属、トリエチルアミン、ジイソプロピルメチルアミンなどの有機塩基であるが好ましくはアルカリ金属アルコラートである。使用する塩基の量は(B)を単離する場合は(B)に対して0.9～1.3当量であり好ましくは1.0～1.1当量であるが、(B)を単離しない場合は1.8～2.5当量、好ましくは2.0～2.2当量である。

21

22

塩を加える
ばらばらに攪拌
は、加熱還
流 100℃に

間であり好

の場合
が可能であ
(I)を単
晶法が有効
ムクロマト

すと次のよ

は 0.9 ~

用されるが
アセトニト
サン、テト
どの溶媒を
合は (C)
OHと異なる
場合方法①

ド、カリウ
アルコール
属、トリエ
ミンなどの
金属アルコ
B)を単離
当量であり
(B)を単
しくは 2.0

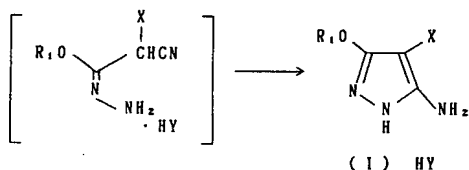
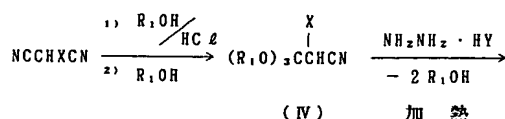
反応温度は (II) から (B) の工程では -20℃ ~ 25℃、好ましくは -5℃ ~ 10℃であり、(B) から (I) の工程では -10℃ から 40℃、好ましくは 10℃ ~ 25℃である。

反応時間は、(II) から (B) の工程は 30 分から 1 時間、(B) から (I) の工程は 30 分から 1 時間であり、この反応は低温でかつすみやかに進行する。

単離の方法は方法①の場合と同様である。

方法③による合成

方法③の合成法を反応スキームで表わすと次のようになる。



2 3

点であるが、その沸点が 100℃ を超える場合は 100℃ から 120℃ で加熱すると良い。

反応時間は 1 時間から 50 時間であり好ましくは 2 時間から 20 時間である。

単離の方法としては反応溶媒を除去後 (I) の結晶性が良い場合は再結晶法により単離することができるが、結晶性が悪い場合は中和してフリーにした後、抽出法及び、クロマトグラフィ法により精製することができる。

本発明は、シアノアセトイミド酸エステル又はオルトシアノ酢酸エステルを基質とする後段の反応に特徴を有する。オルトシアノ酢酸エステルはマロノジニトリルを出発原料とせず、シアノ酢酸エステルから合成することもできる。

<実施例>

次に実施例に基づき本発明を詳細に説明する。

マロノニトリルからオルトシアノ酢酸エステル (IV) はジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 71 巻 40 頁

(1949 年) に報告された方法と、シンセシス (Synthesis) 1974 年、153 頁に述べられている方法を応用することにより合成することができる。

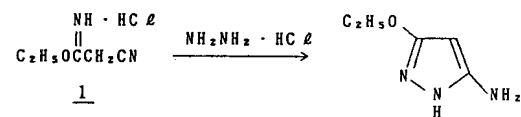
使用されるヒドラジンは酸塩であるが、酸 (HY) としては一般に塩酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸が効果的であり、とりわけ、塩酸塩、メタンスルホン酸塩が好ましい。ヒドラジンの酸塩の使用量は 0.8 ~ 1.5 当量であり好ましくは 0.9 ~ 1.2 当量である。

反応溶液は R₁OH なるアルコールか、ヒドラジンの酸塩を十分に溶かし、かつ加熱状態でヒドラジンと反応しない溶媒である (例えばジオキサン、t-ブタノール)。使用量は、ヒドラジンの酸塩を加熱還流下で十分に溶かす量であり、使用するヒドラジンの酸塩の種類に依存する。

反応温度は溶媒として使用するアルコールの沸

2 4

(実施例 1) 方法①による合成



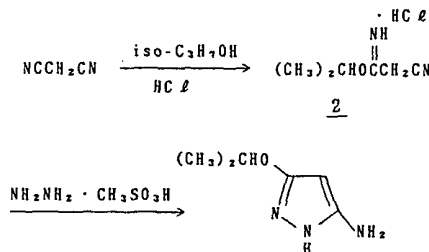
例示化合物 (2)

ヒドラジンのモノ塩酸塩 30.8 g、エタノール 460 ml、およびシアノアセトイミド酸エチル塩酸塩、1, (ジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソサエティ (JACS) 71 巻 40 頁 (1949 年)) 44.6 g を室温で 3 時間攪拌した後、加熱還流を 3 時間行った。次に反応液を濃縮してから水 200 ml、酢酸エチル 200 ml を加えた。次に炭酸水素ナトリウムで中和した後に酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に濃縮し得た淡黄色の結晶をクロロホルムで再結晶して、5-アミノ-3-エトキシ-1H-ピラゾール (例示化合物 (2)) 24.8 g (65.0%) を淡黄色の結晶として得た。融点は、94 ~ 100℃ であった。

¹H NMRスペクトル (DMSO-d₆)

δ 6.0 ~ 3.7 (3H, br), 4.78 (1H, s), 4.04 (2H, q, J=7.0), 1.28 (3H, t, J=7.0)

(実施例2) 方法①による合成

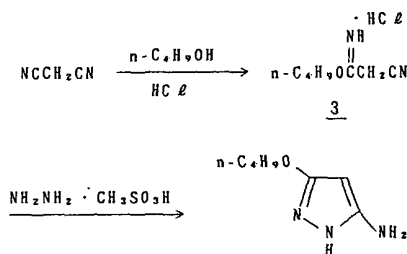


例示化合物(4)

マロニトリル 132 g、イソプロパノール 120 g およびエーテル 500 ml を 10℃ に冷却し攪拌した。これに塩化水素ガス 85 g を 2 時間半かけて吹き込んだ。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄した後、デシケーター中で減圧下乾燥した。シアノアセトイミド酸イソプロピル、2, 308 g (94.8%) を得た。

27

(実施例3) 方法①による合成



例示化合物(3)

1-ブタノール 111 g およびマロニトリル 99.1 g をエーテル 500 ml に溶解した。この溶液を水浴で冷却し、攪拌下に塩化水素ガス約 60 g を吹き込んだ。この反応混合物を一晩放置したのち析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄した。減圧下に乾燥して 255 g (収率 96%) の 3 を得た。

無水ヒドラジン 33.7 g を 1-ブタノール 660 ml に加え、氷水で冷却し、これにメタンスルホン酸 101 g を加えた。この反応混合物を室温に

29

無水ヒドラジン 38.4 g にエタノール 1500 ml を加えて氷冷し攪拌した。これにメタンスルホン酸 115.2 g をゆっくり滴下した後加熱還流しながら、シアノアセトイミド酸イソプロピル、2, 162.5 g を加えた。4 時間加熱還流を行った後、反応液を濃縮した。水 200 ml、酢酸エチル 300 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、酢酸エチルを濃縮し得た赤褐色の結晶をクロロホルムから再結晶して、5-アミノ-3-イソプロピルオキシ-1H-ピラゾール (例示化合物(4)) 51.0 g (36.2%) を淡黄色の結晶として得た。融点は 96 ~ 97℃ であった。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃-DMSO-d₆)

δ 6.1 (3H, br), 4.87 (1H, s), 4.56 (1H, sep, J=6.0), 1.26 (6H, d, J=6.0)

28

したのち、先に合成した 3, 154 g を加え、1 時間攪拌した。続いて蒸気浴上で加熱して 2 時間攪拌した。放冷のち、減圧下に 1-ブタノールを留去した。残査に水と酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウムで中和したのち分液した。水層をさらに酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層を合わせて無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール) で分取し、例示化合物(3) の 74 g (収率 55%) を淡赤褐色の油状物として得た。

¹H NMRスペクトル (CDCl₃)

δ 6.39 (3H, br), 4.88 (1H, s), 3.97 (2H, t, J=7.0), 1.8 ~ 1.1 (4H, m), 0.91 (3H, t, J=7.0)

364-13072 (8)

ール1500
にメタンスル
た後加熱還流
ソプロピル、
熱還流を行っ
mℓ、酢酸エ
ナトリウムで
した。酢酸エ
燥した後、酢
をクロロホル
ーイソプロピ
化合物(4)
晶として得た。

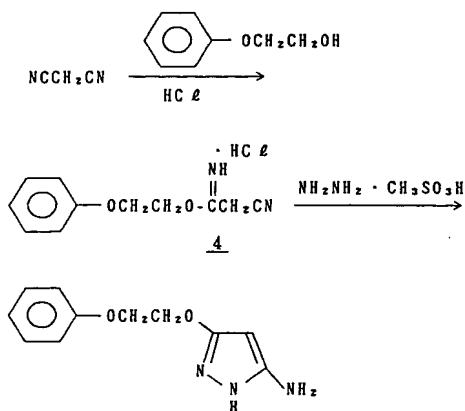
d_a)

56(1H, sep, J=

gを加え、1
熱して2時間
ブタノール
を加え、炭酸
した。水層を
炭エチル層を
乾燥した。濃
マトグラフィー
ル)で分取
%)を淡赤

97(2H, t, J=
J=7.0)

(実施例4) 方法①による合成

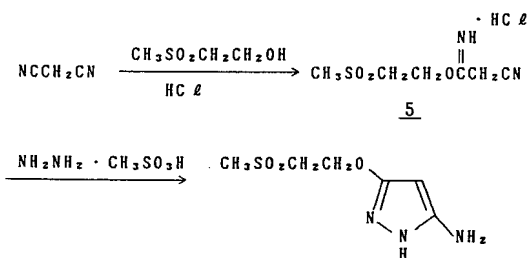


例示化合物 40

2-フェノキシエタノール138gおよびマロ
ノニトリル66.1gをエーテル330mℓに溶解
した。この溶液を水浴で冷却し、攪拌下に塩化水
素ガス約35gを吹きこんだ。以後は実施例2と
同様に処理して191g(収率79%)の4を得
た。

31

(実施例5) 方法①による合成



例示化合物 40

2-メタンスルホニルエタノール149g、マ
ロニトリル79.3gをエーテル400mℓに加
え、水冷下に塩化水素ガス約44gを吹き込んだ。
これに酢酸エチル400mℓを加えて室温で2時
間攪拌したのち、析出した結晶を濾取し、エーテ
ルで洗浄した。減圧乾燥して226g(収率83
%)の5を得た。

2-メタンスルホニルエタノール278g、5.
203gを1,4-ジオキサラン600mℓに加え、
室温で攪拌した。これに、メタンスルホン酸104

33

特開昭64-13072 (9)

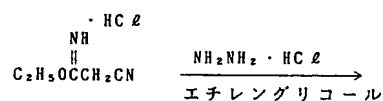
化合物4, 24.1g、メタンスルホン酸ヒドラ
ジン12.8gおよび2-フェノキシエタノール
41.5gをアセトニトリル100mℓに加え、3
時間加熱還流下に攪拌した。放冷ののち、減圧濃
縮した。残査に水を加え、炭酸水素ナトリウムで
中和した。これを酢酸エチルで3回抽出し、酢酸
エチル層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。
濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶離液:クロロホルム/メタノール)で分取し、
8.8g(収率40%)の例示化合物40を得た。例
示化合物40はヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒か
ら再結晶することができる。(mp 116.5-118.5℃)
1H-NMRスペクトル(CDCℓ3-DMSO-d₆)
δ 7.4-6.8(5H, m), 5.97(3H, br), 4.92(1H, s),
4.35(4H, m)

32

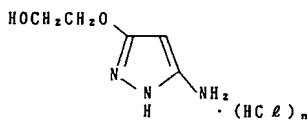
gを加え、さらに無水ヒドラジン34.6gをゆっ
くり加えた。この混合物を室温で一晩放置したの
ち、蒸気浴上で5時間加熱攪拌した。放冷後、減
圧濃縮した。残査に水を加え、酢酸エチルで2回
洗浄した。水層を炭酸水素ナトリウムで中和し、
酢酸エチルで6回抽出した。酢酸エチル層を合わ
せて無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮後、
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:
クロロホルム/メタノール)で分取し、18g
(9.8%)の例示化合物40を赤褐色の油状物とし
て得た。

1H-NMRスペクトル(CDCℓ3-DMSO-d₆)
δ 4.85(1H, s), 4.50(2H, t, J=5.8), 4.5(3H,
br), 3.43(2H, t, J=5.8), 2.99(3H, s)

(実施例6) 方法①による合成



34



例示化合物(2), (3) $n = 0.1$

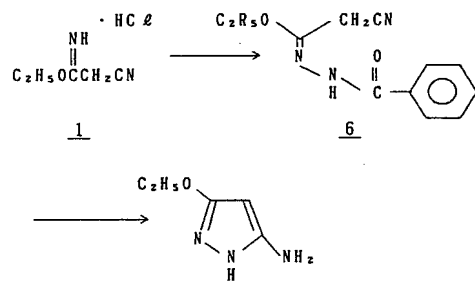
$n = 1$ (例示化合物(2))

$n = 0$ (例示化合物(3))

シアノアセトイミド酸エチル塩酸塩, 1, の 200 g (1.35 mol) とエチレングリコール 500 ml の混合物を約 30 分間室温で攪拌し、その後ヒドラジン塩酸塩 111 g (1.62 mol) を加え、スチームバス上で約 5 時間加熱した。その後室温で一晩放置すると結晶が析出した。反応溶液中にイソプロピルアルコール約 300 ml 加え結晶を濾別し、イソプロピルアルコールで洗浄すると例示化合物(2)を含む白色の粉末状結晶が 187 g 得られた。NMR により内部標準法を用いて純度を調べると、ヒドロキシルアミンの塩酸塩か、塩化アンモニウムを含んでいると思われる純度は約 75 %

35

(実施例 7) 方法②による合成



例示化合物(2)

(a) 化合物(6)を単離する方法

シアノアセトイミド酸エチル塩酸塩, 1, の 5 g (33.6 mmol) を 50 ml のエタノールに溶かし、その中に 5℃ でベンゾイルヒドラジンを 4.6 g (33.6 mmol) 加えた。30 分攪拌後反応溶液に 50 ml の水を加えると6の結晶が析出した。その結晶を濾別し、濾液を酢酸エチルで 3 回抽出し、乾燥後、溶媒を除去し、水-アセトニトリルを加えると更に6の結晶が析出した。この結果を濾別

37

であった。収率は 58 %。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆)

δ 3.72 (2H, brt, J=8), 4.22 (2H, brt, J=8), 5.30 (1H, s), 7.09 (2H, brs), 7.68 (>2H, brs), 8.20 (>2H, brs)

* 7.09 ~ 8.20 のシグナルには、不純物のヒドロキシルアミンの塩酸塩か塩化アンモニウムのシグナルを含んでいる。

この例示化合物(2)のメタノール溶液を 28 % ナトリウムメトキシドメタノール溶液で中和し、析出した塩化ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮し、アセトニトリル-メタノール系溶媒から再結晶することにより純粋な例示化合物(2)を得た。

融点 117 ~ 120℃

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆)

δ 3.60 (2H, brt, J=5.5), 3.96 (2H, brt, J=5.5), 4.2 ~ 5.3 (~3H, br), 4.68 (1H, s)

36

し、前の結晶と合わせて乾燥すると6を粉末状結晶として、6.0 g (収率 77 %) 得た。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆)

δ 1.40 (3H, t, J=7.0), 3.72 (2H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0), 7.25 ~ 7.60 (3H), 7.60 ~ 8.00 (2H)

この6 1.0 g (4.3 mmol) をメタノール 20 ml に溶かし、ナトリウムメトキシドの 28 % メタノール溶液を 0.85 ml (4.3 mmol) 室温で加え、約 20 分間攪拌し、その後酢酸 0.84 ml を加えた後、セライト濾過しメタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲルのショートカラム (溶出液; 酢酸エチル) で精製すると、例示化合物(2)を 0.52 g (95 %) 得た。(物理データは実施例 1 参照)

(b) 一貫法による合成

シアノアセトイミド酸エチル塩酸塩, 1, の 5 g (33.6 mmol) をエタノール 50 ml に溶かし 5℃ に氷水で冷やした。その中にベンゾイルヒドラジン 4.6 g (33.6 mmol) を加え 30 分間攪拌した。次に徐々に室温に戻しながら 1 時間攪拌し

38

brt, J=8),
>2H, brs),

不純物のヒド
アンモニウム

液を28%ナ
で中和し、折
液を濃縮し、
から再結晶す
得た。

1, brt, J=5.5),

6を粉末状結
た。

), 4.33(2H,
.00(2H)

ノール 20

の28%メ

1) 室温で加

1.84 mlを

で洗浄した。

ートカラム

、例示化合

理データは

1. 1. の5

1.2に溶かし

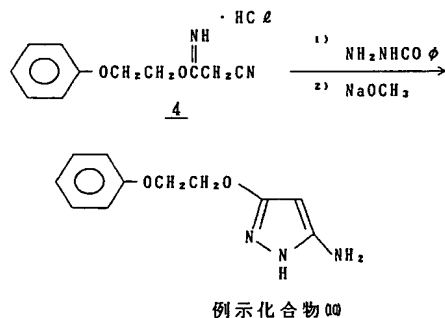
ゾイルヒド

0分間攪拌

時間攪拌し

た後、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶
液を13.4 ml (67.2 mmol) 加え、約30分間
攪拌した。次に酢酸4.2 ml (73.4 mmol) を加
え、生じた沈殿をセライト濾過し、エタノールで
洗浄した。濾液を減圧濃縮し、シリカゲル50 g
を用いてカラムクロマトグラフィを行う (溶出液
: 酢酸エチル) と3.2 gの例示化合物②を得た。
収率75%。

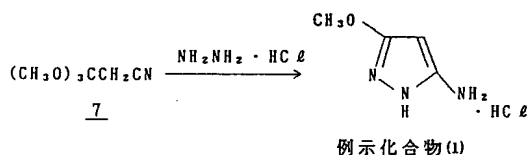
(実施例8) 方法②による合成



実施例4に示した方法で得た4の8.1 g (33.6

39

(実施例9) 方法③による合成



オルトシアノ酢酸トリメチル (7) (S.M. マ
クエルベイン (Mc Elvain) 他著、ジャーナル・オ
ブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (Journal
of American Chemical Society)、71巻、第
40頁 (1949年) に製法の記載がある) 4.2
g (0.29 mol) とヒドラジン塩酸塩21.8 g
(0.32 mol) をメタノール100 ml中20時
間加熱還流した後、エバポレータにより溶媒除去
し、メタノールから再結晶することにより3-ア
ミノ-5-メトキシピラゾール塩酸塩 (例示化合
物(1)) が36.2 g (収率84%) で得られた。融
点145-150℃

¹HNMRスペクトル (CDCl₃、塩酸塩をフリー
にしたもののスペクトル)

41

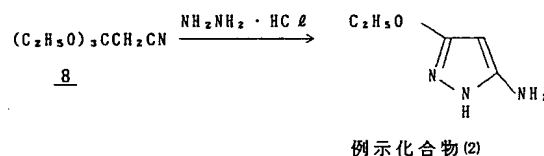
mmol) を2-フェノキシエタノール50 mlに溶
かし、5℃に冷却した。その中にベンゾイルヒド
ラジン4.6 g (33.6 mmol) を加え5℃で30分
攪拌し、その後徐々に室温に戻しながら1時間攪
拌後、ナトリウムメトキシド28%メタノール溶
液を13.4 ml (67.2 mmol) 加え、約30分間
攪拌した。反応液中に水50 mlを加え、濃塩酸
でpH2とした後トルエンとn-ヘキサン、1対1
の混合溶媒で2-フェノキシエタノールを除くた
めに水層を3回洗浄した。トルエン-n-ヘキサ
ン層を1回2Nの塩酸水で抽出し、これと水層を
合わせて2Nの水酸化ナトリウム水溶液中で中和し
た。次に酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で
1回洗浄後硫酸マグネシウム上で乾燥した。濃縮
後シリカゲル100 gを使いカラムクロマトグラ
フィを行なう (溶出液: クロロホルム: エタノ
ール=10:1) と例示化合物②を2.8 g (収率
38%) 得ることができた。

(物理データは実施例4参照)

40

δ 3.80(3H, s), 4.90(1H, s), 5.30~6.90(2~
3H, br)

(実施例10) 方法③による合成



ヒドラジンのモノ塩酸塩、137 gにエタノ
ール2000 mlを加えて攪拌し、加熱還流した。
これにジャーナル・オブ・アメリカンケミカルソ
サエティ (JACS) 71巻、第40頁 (1949年)
の記載の方法で得たオルトシアノ酢酸トリエチル、
8, 243 gを滴下した。滴下終了後、2時間加
熱還流を行い次に減圧下でエタノールを留去し反
応液を濃縮した。残留物に水500 mlを加えて
酢酸エチルで1回洗浄後、水層を中和して酢酸エ
チルで3回抽出した。この酢酸エチル層を無水硫
酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し得た結晶を

42

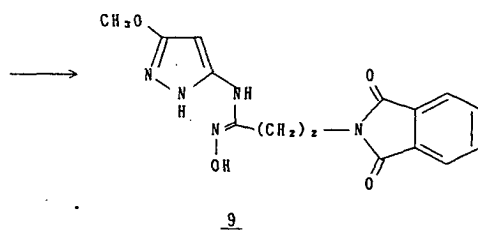
クロロホルムから再結晶し、5-アミノ-3-エトキシ-1H-ピラゾール (例示化合物(2)) 9.9.1 g (60.0%) を淡黄色の結晶として得た。

(物理データは実施例1参照)

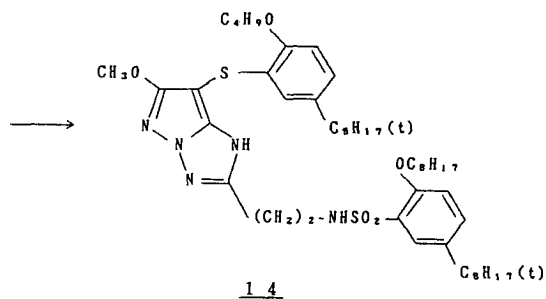
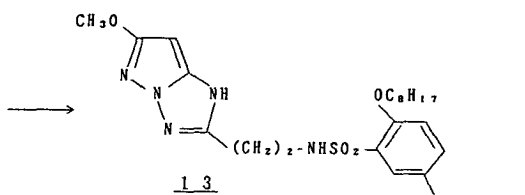
(参考例)

本発明の3-アルコキシ-5-アミノピラゾールはカラー写真用マゼンタカプラーである6-アルコキシ-1H-ピラゾロ [1,5-b] -1,2,4-トリアゾールの合成中間体として有用であるか、その合成例を参考としてここに示す。

例示化合物(1)

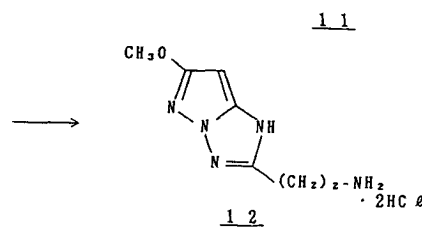
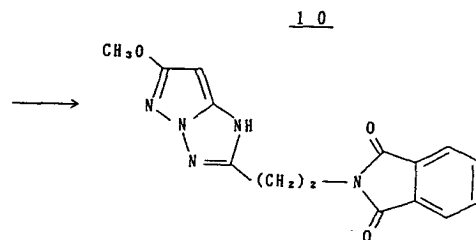
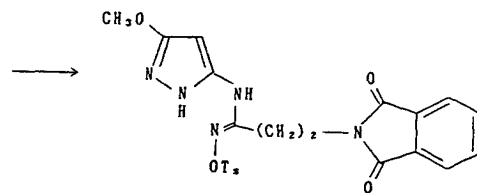


4 3



例示化合物(1) 45.0 g (0.3 mol) をメタノールに溶かし、ナトリウムメトキシド 28% メタノール溶液 (SM-28 と呼ぶ) 66 ml (0.33 mol) で中和し、その中にメチル 3-フタルイミドプロ

4 5



4 4

ピオニイミドエステル塩酸塩 80.6 g (0.3 mol) を加え、室温下 1 時間攪拌した。その中にヒドロキシアミン水溶液 (ヒドロキシルアミン塩酸塩 20.9 g (0.3 mol) と SM-28 60.3 ml (0.3 mol) から調製) を加え室温で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾別し水とアセトニトリルで洗浄し、乾燥することにより (9) を 71.1 g (収率 72%) 得た。

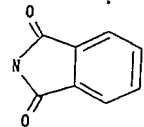
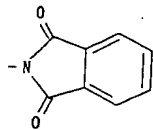
融点 196 ~ 199 °C (分解)

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆)

δ 2.5 ~ 2.8 (2H), 3.70 (3H, s), 3.6 ~ 3.9 (2H), 5.39 (2H, br, s) 7.82 (4H, s)

(9) 72 g (0.22 mol) をアセトニトリル 150 ml に入れ、攪拌しながら、p-トルエンホルニルクロリド 41.7 g (0.22 mol) を 50 ml のアセトニトリルに溶かした溶液を約 1 時間かけて、室温下滴下した。滴下後約 30 分間攪拌し、それから、ピリジン 20 ml (0.24 mol) を加え約 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ析出した結晶を濾別し、アセトニトリルで洗浄し

4 6



H_2
· 2HCl

3 (0.3 mol)
の中にヒドロ
ミン塩酸塩
0.3 ml (0.3
を拌した。析
出物を洗浄し、
乾燥 (収率 72

ニトリル
p-トルエ
2 mol) を
溶液を約 1
約 30 分間
(0.24 mol)
氷水に注ぎ
で洗浄し

た。(10)の収量 80.0 g (収率 75.6%)。こ
の(10)15.8 g (0.33 mol)をメタノール 300 ml
とピリジン 2.9 ml (0.036 mol) 中で約 2 時間加
熱還流すると結晶が析出した。析出した結晶を濾
別しメタノールで洗浄し、乾燥すると(11)を
7.0 g (収率 68.8%) 得た。

融点 225 ~ 228 °C

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆)

δ 3.03 (2H, t, J=7.0), 3.70 (3H, s), 3.87 (2H,
t, J=7.0), 5.10 (1H, s), 7.80 (4H, s), 12.40 (1H,
brs)

(11) 40.8 g (0.13 mol) のメタノール
(200 ml) 溶液に、ヒドラジンモノ水和物
7.9 g (0.16 mol) を加え約 3 時間加熱還流した。
析出した結晶を濾別した後、その結晶を再びメタ
ノール溶液とし濃塩酸 27.5 ml (0.33 mol) を加
え攪拌し、濾過して不溶の結晶 (フタルヒドラジ
ド) を除いた。濾液をエバポレーターで乾固す
ると、(12) の粗結晶が得られた。これにアセト
ニトリルを加え、濾過洗浄すると(12)を 29.8 g

47

トキシ-5-オクチルスルフェニルクロライドが
得られた。これを再びジクロロメタン 10 ml に
溶かし、(13) 10.6 g (0.0189 mol) の DMF
(40 ml) 溶液に室温下加え、それから 42 ~
44 °C で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出、
乾燥した。濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラ
フィーにより精製し、マゼンタカプラー 14 を粉末
として 5.6 g (収率 70%) 得た。

質量分析 (FD) 854 (M⁺)

元素分析	C	H	N
計算値	66.12	8.79	8.21
分析値	65.91	8.95	8.08

(発明の効果)

本発明の方法によれば、入手容易なマロノニト
リルを出発原料として容易に 3-アルコキシ-5
-アミノピラゾールを合成することができ、その
結果、カラー写真用マゼンタカプラーとして有用
な 6-アルコキシ-1H-ピラゾロ (1,5-b)
-1,2,4-トリアゾールの工業的規模での製造を
可能とし、その利用価値を高めた。更に医薬品等

49

(収量 89.6%) 得ることができた。

融点 165 ~ 170 °C (分解)

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆)

δ 3.0 ~ 3.3 (4H), 3.75 (3H, s), 8.35 (~5H,
br)

(12) 5.0 g (0.020 mol) にジメチルアセト
アミド 50 ml を加え更に室温でトリエチルアミ
ン 9.6 ml (0.069 mol) を加え攪拌し氷水で冷
却した後、2-オクチルオキシ-5-tert-オクチ
ルベンゼンスルホニルクロライド 8.2 g (0.020
mol) のアセトニトリル溶液を滴下して加えた。酢
酸エチルで抽出し、n-ヘキサンと酢酸エチルの
混合溶媒から再結晶することにより(13)を 8.0
g (収率 72.4%) 得た。

融点 170 ~ 172 °C

2-ブトキシ-5-tert-オクチル-ジスルフィ
ド 5.6 g (0.0095 mol) をジクロロメタン 20
ml に溶かし、室温でスルフィルクロライド 1.3
g (0.0095 mole) を加えて 30 分間攪拌し、
エバポレーターにより溶媒を除去すると、2-ブ

48

への合成原料としての供給をも容易にした。

出願人代理人 弁理士 鈴江武彦

50

手続補正書

昭和 年 62.8.26 日

特許庁長官 小川 邦夫 殿

1. 事件の表示

特願昭62-169067号

2. 発明の名称

3-アルコキシ-5-アミノ-1H-ピラゾール類
の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
(520) 富士写真フイルム株式会社

4. 代理人

東京都千代田区霞が関3丁目7番2号 UBEビル
〒100 電話 03(502)3181(大代表)
(5847) 弁理士 鈴 江 武 彦

5. 自発補正

6. 補正の対象

明 細 書



7. 補正の内容

明細書の「発明の詳細な説明」の項の記載を下
記の通り補正する。

(1) 第4頁2行目の「特公昭45-22328
号」の後に「, 同48-2541号」を挿入する。

(2) 第10頁6行目の「N, S, ハロゲン原子
よりなり、炭素数」を「N, S, ハロゲン原子よ
りなる炭素数」と補正する。

(3) 第28頁1行目の「エタノール」を
「イソプロパノール」と補正する。

(4) 第35頁2行目の「 $n = 0, 1$ 」を
「 $n = 0, 1$ 」と補正する。

(5) 第35頁4行目の「例示化合物(2)」を
「例示化合物(12)」と補正する。

(6) 第35頁5行目の「例示化合物(3)」を
「例示化合物(13)」と補正する。

(7) 第37頁14行目の「この結果を」を
「この結晶を」と補正する。

(8) 第43頁9行目の「有用であるか」を
「有用であるが」と補正する。

- 2 -